



[12]发明专利申请公开说明书

A61K 35/78

A61K 7/48

[21]申请号 96192504.3

[43]公开日 1998年4月8日

[11]公开号 CN 1178467A

[22]申请日 96.3.7

[30]优先权

[32]95.3.14 [33]IT[31]MI95A000493

[86]国际申请 PCT / EP96 / 00973 96.3.7

[87]国际公布 WO96 / 28178 英 96.9.19

[85]进入国家阶段日期 97.9.11

[71]申请人 因迪纳有限公司

地址 意大利米兰

[72]发明人 E·泊姆巴德利 P·莫拉佐尼
C·穆斯纳克[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 陈文平

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 茶的多酚提取物、其用途和含有它们的制剂

[57]摘要

本发明涉及茶的新多酚提取物的制备方法，其用途和含有它们的制剂。本发明特别涉及不含咖啡因但含天然比例表棓儿茶素衍生的多酚提取物的制备。这些提取物可单独使用或与亲脂抗氧化剂、含硫氨基酸和生化寡聚物及营养要素一起使用。这些新提取物单独或与其他活性成分结合的应用对食品、药品和化妆品领域都很有意义。

权 利 要 求 书

1. 咖啡因含量不高于 0.2 % (重量) 的绿茶多酚提取物的制备方法，该方法包括：

- a) 用水 - 醇或水 - 酮混合物提取植物物料；
 - b) 全部或部分蒸发提取溶剂；
 - c) 将残余物悬浮在 30 - 60 % (体积) 的含水甲醇混合物中；
 - d) 用氯代溶剂萃取含水甲醇悬浮；
 - e) 滤去不溶残渣，浓缩含水甲醇相；
 - f) 用有机酸酸化或不酸化；
 - g) 用选自脂肪酸酯、醇或酮的溶剂萃取酸化或未酸化的浓缩含水甲醇相，条件是所述溶剂要与含水甲醇混合物不混；
 - h) 加或不加芳烃或脂肪烃，然后用稀无机酸水溶液洗涤；
 - i) 浓缩水不混性有机相，用氯代溶剂稀释；
 - k) 若不存在 f) 和 h) 步，则在干燥脂肪酮或醇中用磷酸型树脂处理。
2. 根据权利要求 1 的方法，其中在 a) 中使用 40 - 90 % (体积) 的丙酮水溶液。
3. 根据权利要求 2 的方法，其中使用 70 % (体积) 的丙酮水溶液。
4. 根据权利要求 1 - 3 任一项的方法，其中 c) 步中使用 50 % (体积) 的甲醇水溶液。
5. 根据权利要求 1 - 4 任一项的方法，其中 d) 步中使用二氯甲烷。
6. 根据权利要求 1 - 5 任一项的方法，其中 f) 步使用存在柠檬酸铵的柠檬酸。
7. 根据权利要求 1 - 6 任一项的方法，其中 g) 步的溶剂选自乙酸乙酯、甲酸乙酯、甲乙酮、1 - 丁醇、叔丁醇、2 - 丁醇。
8. 根据权利要求 7 的方法，其中溶剂为乙酸乙酯。
9. 根据上述权利要求任一项的方法，其中 h) 步使用有机相总体积 5 % (体积) 量的甲苯和 1 % (体积) 的硫酸水溶液。
10. 根据上述权利要求任一项的方法，其中 i) 步使用二氯甲烷。
11. 根据权利要求 1 - 10 任一项的方法，其包括 a) 到 e)、g)、i) 和

k)步.

12.根据权利要求 1 - 10 任一项的方法，其包括 a) - i)步。

13.可按权利要求 1 - 12 的方法制得的咖啡因含量不高于 0.2 % 的茶 (Camellia Sinensis) 多酚提取物。

14.一种绿茶多酚提取物，其含有 50 - 65 % 表棓儿茶素 - 3 - O - 酚酸酯、13 - 20 % 表儿茶素 - 3 - O - 酚酸酯、2 - 4 % 表儿茶素和 1.5 - 3 % 表棓儿茶素和不高于 0.2 % 的咖啡因。

15.含有权利要求 13 或 14 的多酚提取物和与其混合的适当载体或赋形剂的药物组合物。

16.根据权利要求 15 的药物组合物，其为片剂、明胶胶囊、药袋、糖浆、注射小瓶形式。

17.根据权利要求 15 或 16 的药物组合物，其还含有蒽环药或顺铂和其衍生物，任意地为适于相继或分开给药的形式。

18.含有权利要求 13 或 14 的多酚提取物和适当载体或赋形剂的化妆品组合物。

19.含有权利要求 13 或 14 的多酚提取物和适当载体或赋形剂的营养组合物。

20.权利要求 13 或 14 的多酚提取物在制备具有差别细胞毒活性和抗氧化活性的药物中的用途。

21.权利要求 13 或 14 的多酚提取物在制备用于治疗肿瘤、心血管系统的慢性退化性疾病、关节病、动脉硬化的药物中的用途。

说 明 书

茶的多酚提取物、其用途和含有它们的制剂

本发明涉及茶（*Camellia sinensis*）的新多酚提取物，其制备方法和用途，以及含有它们的制剂。

本发明的目的特别涉及不含咖啡因但主要含衍生自表棓儿茶素的天然比例多酚的提取物。

已知咖啡因对心血管系统有不利的作用，还有致突变作用。一般通过在超临界相用二氧化碳提取或用氯代溶剂提取来除去咖啡因，但所述步骤没有着眼于保持这些具有有利生物效应的多酚成分的标准含量。

最近这些茶植物特征物质由于其强抗氧化作用而引起广泛兴趣，如文献（1，2）中所述。这种作用显然某种程度上与一些多酚（例如表棓儿茶素-3-O-棓酸酯）能抑制实验室动物中人工诱发肿瘤形成有关（3，4）。

另外，最近的一些流行病学研究表明大量饮用绿茶与退化性慢性病（如一些癌和动脉硬化）的低发病率相关（5-8）。

除上述抗氧化作用外，绿茶衍生物中所含物质的作用机制迄今仍未完全阐明。在广泛的研究过程中，申请人发现绿茶的多酚成分根据所研究细胞类型能够起到差别细胞毒效应，这种差异特别与选择靶向有关，其中一些多酚分子作用于亚细胞位点（如线粒体）。

因此，能获得有标准含量多酚物质和低含量咖啡因的茶提取物的提取方法显然是很重要的。

这一目的已通过包括以下步骤的方法达到：

- a) 用水-醇或水-酮混合物提取植物物料；
- b) 全部或部分蒸发提取溶剂；
- c) 将残余物悬浮在30-60%（体积）的含水甲醇混合物中；
- d) 用氯代溶剂萃取含水甲醇悬液；
- e) 滤去不溶残渣，浓缩含水甲醇相；

- f)用有机酸酸化或不酸化;
- g)用选自脂肪酸酯、醇或酮的溶剂萃取酸化或未酸化的浓缩含水甲醇相, 条件是所述溶剂要与含水甲醇混合物不溶混;
- h)加或不加芳烃或脂肪烃, 然后用稀无机酸水溶液洗涤;
- i)浓缩水不溶混性有机相, 用氯代溶剂稀释;
- k)若不存在 f)和 h)步, 则在干燥脂肪酮或醇(优选醇)中用大分子强酸型阳离子交换树脂处理。

本发明方法的第一种实施方案是: 植物物料用水稀释或不稀释的脂肪醇和酮提取, 优先选用含 40 - 90 % (体积) 丙酮(特别是 70 % 丙酮) 的丙酮水混合物提取。根据所用溶剂不同, 将所得提取物浓缩至小体积(原体积的约 1/5 到约 1/15) 或除去有机溶剂。

第一种情况是含水浓缩物用甲醇稀释至 50 % (v/v), 第二种情况是将残余物悬浮在含 30 - 60 % (优选 50 %) 甲醇的甲醇水混合物中。该含水甲醇混合物用氯代溶剂(优选二氯甲烷)反萃取, 直到除去没有与植物物料中存在的寡聚多酚复合的非目的物诸如叶绿素、萜烯和咖啡因。弃去该氯代有机相, 浓缩含水甲醇相直到除去甲醇, 滤去鞣酸咖啡因复合物组成的不溶物。用不溶混溶剂如脂肪酮和醇或脂肪酸酯萃取该水溶液。所述有机溶剂的例子包括含盐如氯化铵或硫酸铵(它能清除咖啡因的复合物, 由于酸碱性将其保留在水中, 同时使得可能选择性萃取)的甲乙酮, 各种异构体形式的丁醇, 甲酸乙酯或乙酸乙酯。在浓缩并用氯代溶剂(特别是二氯甲烷)稀释后, 这些溶剂(优选乙酸乙酯)能够选择性地回收酚类物质。所得萃取物仍含有一定量与 1 % 以上多酚复合的残余咖啡因, 这可以通过在无水介质中(使用诸如甲醇、乙醇或丙酮的溶剂)吸附在磺酸树脂上而除去, 从而得到含咖啡因不超过 0.2 % 的提取物。

本发明方法的另一实施方案中, 用 40 - 50 % (v/v) 的甲醇或丙酮水溶液提取植物物料, 浓缩提取物直到除去有机溶剂, 优先达到与被提取植物物料大约等重。滤去不溶物后, 该浓缩物用氯代溶剂(优选二氯甲烷)反萃取, 以除去游离咖啡因和萜烯样惰性物质。该水溶液用有机酸酸化(优先在柠檬酸铵存在下用柠檬酸酸化), 用脂肪酸酯(优先